ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1948 — Nº 27

Les Vitamines antihémorragiques en Médecine Vétérinaire

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE (DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1948

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

ANDRÉ LEJEUNE

né le 14 Février 1923 à LE CREUSOT (Saône-et-Loire)

JURY { *Président* : M. CAUJOLLE Professeur à la Faculté de Médecine. — *Assesseurs* : { M. DARRASPEN, M. LASSERRE } Professeurs à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

CHATILLON-SUR-SEINE

IMPRIMERIE BOUDROT

1948

Les Vitamines antihémorragiques

en Médecine Vétérinaire

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548926_0097

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1948 Nº 27

Les Vitamines antihémorragiques en Médecine Vétérinaire

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE (DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1948

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

ANDRÉ LEJEUNE

né le 14 Février 1923 à LE CREUSOT (Saône-et-Loire)

JURY { *Président* : M. CAUJOLLE Professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs : { M. DARRASPEN, M. LASSERRE } Professeurs à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

CHATILLON-SUR-SEINE

IMPRIMERIE BOUDROT

1948

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	M.M.
Directeurs honoraires.	CUILLE. MARTIN.
Professeur honoraire.	LECLAINCHE.
Directeur.	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie.	N.....
Anatomie.	FLORENTIN.
Physiologie.	N...
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes.	LOMBARD.
Parasitologie.	BRIZARD.
Médecine.	DARRASPEN.
Chirurgie.	LASSERRE.
Pathologie du Bétail.	BERTHELON.
Maladies Microbiennes.	N....
Zootechnie.	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie.	BENOIT.
Médecine.	FLORIO.
Chirurgie.	PUGET.
Zootechnie.	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Chimie et Pharmacie.	GODFRAIN.
Pathologie du Bétail.	TOURNUT.

ASSISTANTS

Parasitologie.	CHEYROUX.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des poissons.	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (*Délibération de la Faculté en date du* 10 *Mai* 1891 *et du Conseil de l'Ecole en date du* 13 *Juin* 1924.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS,

en témoignage de mon grand amour filial.

A MA FIANCÉE

A MES FRÈRES ET SŒURS.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A NOTRE JURY DE THÈSE.

A Monsieur le Professeur CAUJOLLE.

de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

A Monsieur le Professeur DARRASPEN.

Professeur de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Témoignage de respectueuse gratitude pour les conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer durant nos études.

A Monsieur le Professeur LASSERRE.

Professeur de Pathologie Chirurgicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FLORIO.

Chef de Travaux. Agrégé de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

qui nous a suggéré le sujet de notre thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Les Vitamines antihémorragiques

en Médecine Vétérinaire

INTRODUCTION

On ne saurait trop souligner la place que tiennent actuellement les vitamines en thérapeutique. Chaque jour, des travaux nouveaux viennent confirmer le rôle indispensable qu'elles jouent pour assurer à l'organisme son entretien et son parfait développement.

Mais, les vitamines ne jouent pas seulement un rôle dans l'équilibration d'une ration imparfaite. A mesure qu'elles sont isolées chimiquement, apparaît de plus en plus la notion d'une chimiothérapie par les agents chimiques doués de propriétés vitaminiques : dans bon nombre d'états pathologiques que l'on ne saurait attribuer à une déficience vitaminique, certaines vitamines se révèlent des médicaments des plus actifs, agissant rapidement à une posologie déterminée.

Ainsi, nous voyons quel vaste champ d'étude s'ouvre devant nous avec la vitaminothérapie.

Nous nous sommes proposés, dans notre sujet de thèse, d'étudier quelques unes d'entre elles : celles agissant pour combattre les diathèses hémorragiques.

Les Hémorragies

Elles relèvent :
— Soit d'une anomalie dans la coagulation du sang.
— Soit d'une anomalie de perméabilité vasculaire.
— Soit d'une anomalie à la fois vasculaire et sanguine.

1. — Les troubles de la coagulation du sang.

Le sang meurt aussitôt sorti des vaisseaux, le plasma donne un filament de fibrine enserrant les globules dans une masse tremblottante : le caillot, qui se rétracte pour laisser exsuder le sérum. Il existe des variations suivant les espèces animales, c'est pourquoi on a imaginé de calculer le temps de coagulation.

MÉCANISME

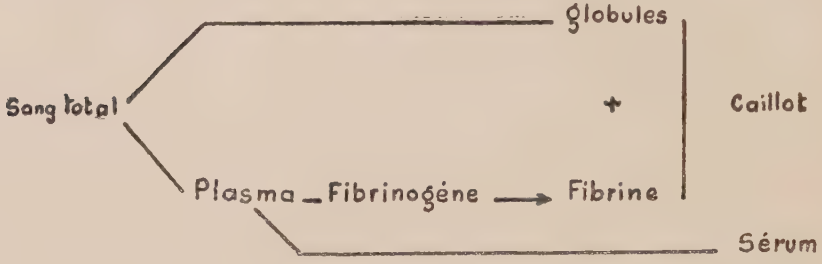
Le problème de la coagulation du sang est encore loin d'être complètement résolu. Le mérite des travaux des dernières années est de l'avoir ramené à son plan véritable : le domaine des enzymes.

Nous pouvons considérer que la coagulation du sang se réalise en deux temps :

1) — Précipitation de la fibrine et constitution du caillot.

2) — Rétraction du caillot ce qui donne le sérum.

Ce que nous pouvons illustrer par le schéma suivant :



A) — Précipitation de la Fibrine.

Elle tient à la présence dans le plasma de *Fibrinogène* élaboré par le foie.

Mais le plasma séparé des globules ne coagule pas spontanément. Il faut, pour obtenir de la fibrine à partir du fibrinogène, ajouter une molécule d'origine globulaire ; cette substance, d'origine globulaire, que l'on considère comme étant d'origine diastasique a été appelée THROMBINE.

(Fibrinogène + Thrombine = Fibrine).

Pourquoi donc la thrombine n'agit-elle pas dans le sang circulant ? —

C'est que, dans les conditions physiologiques normales, elle n'existe pas sous forme active. Elle se trouve sous la dépendance de trois facteurs.

La Prothrombine ou thrombogène ou Sérozyme

Les sels de Calcium

La Thrombokinase ou Thromboplastine chargée de transformer, en présence de sels de Calcium, le thrombogène en thrombine active.

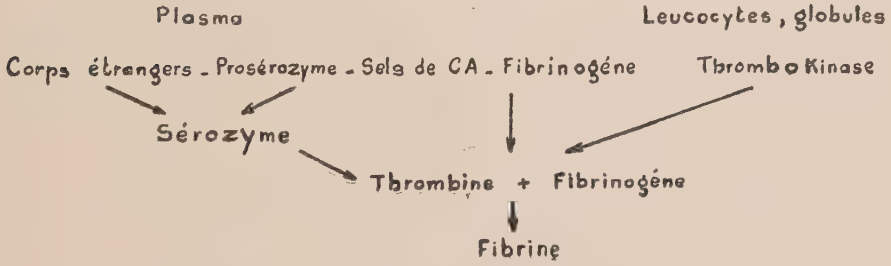
La prothrombine, substance inconnue à l'état isolé,

est présente dans le plasma sous une forme inactive à la façon d'une proenzyme ; elle est activée par la thromboplastine qui la convertit en thrombine, véritable agent actif de la formation du caillot.

La thrombokinase existe dans les leucocytes et les globulins.

Dans les conditions physiologiques normales, les globulins ne libèrent pas leur thrombokinase, le foie secrète un anticoagulant : l'antithrombine.

On peut schématiser le mécanisme de la coagulation du sang de la façon suivante :



La thrombine n'est donc pas un facteur primitif ; elle n'apparaît que comme résultante de l'interréaction de la prothrombine, du calcium et de la thromboplastine.

Actuellement, la plupart des auteurs, avec Kugelman, Nöhlisch, Eagle, admettent qu'elle est une véritable enzyme agissant spécifiquement sur le fibrinogène.

Ce bref rappel suffit à nous montrer que la coagulation du sang se trouve sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs indispensables. Que le sang vienne à s'appauvrir en l'un de ces termes et la coagulation ne se fait plus ou se fait mal, la diathèse hémorragique s'installe.

C'est ainsi que des hémorragies pourront apparaître :

Par hypocalcémie
Défaut de thromboplastine
Déficience en fibrinogène
Abaissement du taux de la prothrombine
Excès de substances anticoagulantes.

Le manque de thromboplastine a été invoqué comme étant à l'origine de l'hémophilie.

Les hypocalcémies sont rares ; la déficience en fibrinogène, qui, après les expériences de DOYON semblait intervenir d'une façon prépondérante dans les hémorragies, ne joue qu'un rôle des plus limités.

Par contre, les recherches actuelles viennent de montrer que l'abaissement de la prothrombine semble être à l'origine d'un bon nombre de syndromes d'hypocoagulabilité avec tendance aux hémorragies. Or, cette prothrombine hépatique semble se former sous une influence vitaminique : la vitamine K.

B) — La Rétraction du Caillot.

Son étude ne nous est pas utile pour comprendre la suite de notre sujet, c'est pourquoi nous dirons seulement qu'elle est en rapport avec la présence de plaquettes sanguines dans le plasma.

2. — La Fragilité des Capillaires.

La fragilité des capillaires, que FIESSINGER avec DIARONESCU ont nommée la « méiopragie capillaire », est de plus en plus acceptée de nos jours.

Les travaux de SZENT GYORGYI et de ses collaborateurs avaient conduit à admettre à côté de l'acide as-

corbique, une autre vitamine : la vitamine P ou de perméabilité vasculaire préventive des hémorragies scorbutiques.

C'est pourquoi après la vitamine K, nous étudierons les vitamines C et P.

La Vitamine K

HISTORIQUE.

En 1929, DAM et ses collaborateurs, soumettant des poulets à un régime dépourvu de graisse dans le but d'étudier le métabolisme lipidique, s'aperçurent après plusieurs semaines que des hémorragies cutanées, muqueuses et viscérales apparaissaient, échappant au contrôle de tous agents thérapeutiques connus, se terminant par la mort des animaux d'expérience. Ces hémorragies ne cédèrent qu'à l'administration de feuilles de luzerne ou de chair de poisson putréfié. DAM aboutit à l'isolement ; dans ces aliments, d'un facteur liposoluble qui agirait sur la coagulation et que l'auteur appela : vitamine K (Koagulation Vitamin).

Les expériences de SCHONHEIDER ont montré que le retard de temps de coagulation ne tenait pas à une insuffisance ni de thrombokinase, ni du fibrinogène, ni du calcium ; mais d'un trouble portant sur la prothrombine, dont la formation nécessiterait (tout au moins chez le canard et le poulet) la présence d'une vitamine spéciale : la vitamine de coagulation.

ETAT NATUREL ET SYNTHÈSE.

— A l'état naturel, la vitamine K est particulièrement répandue dans les feuilles vertes : soja, épinard, chou, tomate, luzerne. La source principale paraît être le foie de porc, le jaune d'œuf et le poisson putréfié. Les bactéries du groupe coli en renferment de grandes quantités, ainsi que certains microbes : staphylocoques, bacille de Koch.

— DAM, à partir de feuilles vertes, arriva à obtenir l'isolement d'une huile jaune dénommée K I.

DOISY parvint à obtenir à partir du poisson putréfié, un produit cristallisé, possédant une grande action antihémorragique, dénommé K 2.

L'analyse de ces vitamines K I et K 2, ne tarda pas à révéler leur nature quinonique et successivement leur synthèse peut être réalisée : FIESER reproduit par synthèse la vitamine K I : c'est la méthyl phytyl naphtoquinone. Quant à la vitamine K 2, ce serait une 2 méthyl I — 4 naphtoquinone. C'est celle que l'on utilise en clinique, ayant été reconnue beaucoup plus active que la précédente.

Depuis, quelques modifications ont été apportées à la formule, dont le noyau naphtoquinone reste l'élément essentiel.

HYPOPROTHROMBINEMIE et VITAMINE K.

— Le foie est la principale source, sinon la seule, de prothrombine :

En 1937, SMITH WARNER et BRINKHOUS constatent que des chiens, intoxiqués par l'huile phosphorée et porteurs de dégénérescence graisseuse du foie, présentent des troubles de la coagulation du sang, en rapport

avec un abaissement du taux de prothrombine, pouvant entraîner des hémorragies.

— WARNER et RHOADS montrent que l'hépatectomie chez le chien entraîne une chute rapide de la prothrombine.

— Une atteinte sévère du foie provoque donc une hypoprothrombinémie ; mais l'hypoprothrombinémie peut se rencontrer en l'absence de lésions hépatiques ; c'est ainsi que DAM l'obtient par un régime carencé chez le poulet.

L'avitaminose K va donc bien de pair avec une diminution de la teneur en prothrombine du sang.

La vitamine K ne joue aucun rôle direct dans la coagulation, mais elle est nécessaire à la production de prothrombine par le foie.

Sur la manière dont elle agit sur la formation de prothrombine dans le foie, on en est réduit à des suppositions ; on peut admettre avec MOUREAUX « qu'elle agit comme catalyseur de cette fonction hépatique spécifique, comme un coferment. »

Ce pouvoir catalyseur proviendrait de la propriété des naphtoquinones à prendre part à des processus d'oxydo-réduction. En effet, le taux de la prothrombine n'est augmenté que quelques heures après l'administration de vitamine K qui doit donc agir par détour, en influençant une fonction organique.

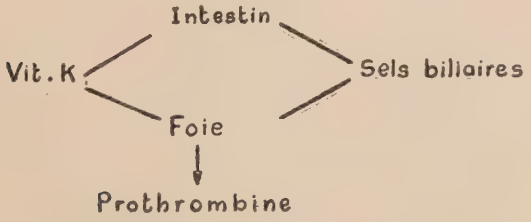
BESOINS DE L'ORGANISME EN VITAMINES K.

Si les gallinacés sont sensibles à une carence en vitamine K, il semble qu'il n'en est pas de même pour les mammifères : les aliments n'apportent que peu de vitamine K à l'organisme, mais les microbes qui se développent dans le gros intestin en synthétisent de grandes quantités.

Il y a lieu de faire remarquer à ce sujet que cette vitamine n'est pas mise en réserve par l'organisme ; par conséquent, il faut que l'apport en soit fréquemment renouvelé.

Mais, la vitamine K, étant liposoluble, ne peut agir efficacement dans l'organisme qu'en présence d'une quantité suffisante de bile ; il faut en outre que la paroi intestinale non lésée, soit apte à son assimilation.

On peut dès lors, avec FIESSINGER, expliquer la marche des phénomènes de la façon suivante :



— L'hypoprothrombinémie de l'avitaminose K peut se rencontrer dès lors :

1° — Lorsqu'il n'y a pas de vitamine K dans l'intestin : cas du nouveau né dont l'intestin est encore stérile ; cas également du malade traité par les sulfamidés actifs contre la flore intestinale.

2° — Lorsque la vitamine K se trouve dans l'intestin mais n'est pas résorbée, soit que la résorption des graisses soit troublée, soit que l'intestin ne présente pas une surface d'absorption normale suffisante.

3° — Lorsque le foie lésé se trouve incapable d'assurer la formation de la prothrombine.

4° — Lorsque l'utilisation de la vitamine K par le foie est empêchée sous l'action de certains corps tels le dicumarol appelé encore antivitamine K, ou les salicylates.

Le salicylate n'est pas une antivitamine K ; c'est par son action sur le foie fragilisé qu'il intervient.

Le dicumarol au contraire est l'antagoniste naturel de la vitamine K. Son administration entraîne rapidement un abaissement de la prothrombine.

RODERICH en 1931 puis QUICK en 1937 ont montré que la « Sweet clover disease » maladie hémorragique survenant chez le bétail nourri par du fourrage avarié était due à cet agent. Le dicumarol a du reste été utilisé récemment en thérapeutique pour prévenir les thromboses en diminuant le taux de prothrombine du sang.

AVITAMINOSE K
et MALADIES A PROTHROMBINE BASSE.

Nous avons vu le grand rôle que jouaient le foie et l'intestin dans la formation de la prothrombine à partir de la vitamine K. C'est donc dans les *affections hépatiques et intestinales* que l'on rencontrera une hypoprothrombinémie avec déficience en vitamine K. Qu'un obstacle vienne s'opposer à l'arrivée de la bile dans l'intestin, que le parenchyme hépatique soit atteint d'une façon massive et étendue, qu'une lésion intestinale empêche l'absorption de la vitamine K, malgré la présence de bile dans la cavité intestinale, et le taux de prothrombine sera abaissé du même coup.

Or, on ne saurait trop souligner la fréquence et l'importance des lésions hépatiques chez le chien. Combien de chiens à l'autopsie ont un foie normal ? — Les cas de cirrhose sont si nombreux que l'on prend presque pour anormal un foie de chien qui n'en est pas atteint.

Il ne faudrait pas croire pour cela que toutes les diathèses hémorragiques chez les hépatiques soient impu-

tables à une hypoprothrombinémie, mais il y a lieu de penser cependant que la chose est possible.

Les affections hémorragiques ne pouvant être imputées à une avitaminose K.

— Ce sont celles relevant d'un autre état que l'hypoprothrombinémie.

— L'hémophilie n'est pas justiciable d'une thérapeutique par la vitamine K, puisqu'elle est due semble-t-il à des différences non pas quantitatives mais qualitatives d'un des facteurs de la coagulation ou de plusieurs. En tout cas, ce n'est pas une déficience prothrombinémique qui en est la cause.

— Le purpura chronique relève à la fois et d'une thrombopémie et d'une diminution de résistance des capillaires.

TESTS DE L'AVITAMINOSE K. —

— Il existe trois tests communément employés pour apprécier les troubles de coagulation. Ce sont :

1° — Le temps de saignement, c'est-à-dire le temps nécessaire à l'arrêt d'une petite hémorragie provoquée.

2° — Le temps de coagulation, c'est-à-dire le temps nécessaire à la coagulation du sang in vitro.

3° — Le temps de prothrombine, temps nécessaire à la coagulation du sang in vitro, en présence d'un excès de thromboplastine.

La vitesse de la réaction

$$\text{Thrombokinase} + \text{Ca} + \text{Prothr} = \text{Thrombine}$$

en présence d'une quantité optimale de thrombokinase et de Ca, ne dépendra plus que de la quantité de prothrombine.

Différentes méthodes ont été préconisées, mais elles sont plus ou moins compliquées.

Du point de vue pratique, il ne nous est donc guère possible d'utiliser le temps de prothrombine en médecine vétérinaire.

Lorsqu'on étudie la coagulation spontanée d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse, il n'existe dans ce cas aucun traumatisme des tissus, et la seule source de thromboplastine réside dans les plaquettes sanguines, lesquelles sont intactes.

Sa diffusion est alors très lente et très réduite. Ce que mesure en réalité le « *temps de coagulation* », c'est surtout la rapidité et l'importance de la diffusion de la thromboplastine hors des plaquettes. Elle ne renseigne donc guère sur le taux de prothrombine.

Les seuls tests restant à notre portée ne nous donnent que peu ou pas de renseignements. Aussi nous n'avons pas jugé utile de les employer, avant l'administration de vitamine K.

MODES D'ADMINISTRATION ET DOSES.

Il y a lieu de se demander avant toute chose, si des doses trop élevées de vitamine K ne risquent pas de faire dépasser le taux normal de prothrombine à un point qu'il se produise des accidents d'hypercoagulation et par suite des thromboses.

En médecine humaine, il n'a jamais été observé d'hyperprothrombinémie, même avec une vitamino-thérapie intensive, chez des sujets à taux initial de prothrombine normal.

P. MEUNIER et G. LISSOT, P. MONNIER, H. HINGLAIS et D. BOVET ont pu observer en expérimentant sur le poulet et le lapin avec le 2 méthyl I, 4 naphtoquinone, que le temps de coagulation est abaissé par les

quantités faibles de cette naphtoquinone, tandis qu'il peut être allongé par des quantités fortes. Cette constatation établirait la possibilité d'une hyper vitaminose K, mais encore n'a-t-elle été constatée que chez ces animaux et faut-il encore des doses excessivement élevées. Aux doses thérapeutiques usuelles, ces hyper vitaminoses ne sont pas à redouter.

MODE D'ADMINISTRATION.

Nous avons vu, pour que la vitamine K puisse être utilisée avec profit, qu'il fallait un tube digestif en bon état, un foie fonctionnant bien. Si le foie est lésé, on ne peut s'attendre à de bons résultats immédiats.

Suivant l'état du tube digestif, nous emploierons des voies différentes, la vitamine K se présentant sous forme de comprimés et d'ampoules injectables.

Voie digestive. —

C'est elle la plus employée. D'après DAM et GLAVIND, BUTT et SNELL, elle donnerait de meilleurs résultats que les voies intramusculaire et intraveineuse.

Il est parfois utile d'associer à la vitamine K, l'ingestion de sels biliaires (2 à 4 gr. par jour en cachets).

Voie intramusculaire et veineuse. —

Malgré la nature huileuse du médicament, la voie intraveineuse a été employée sans inconvénients, mais tous les auteurs insistent sur le fait que cette voie n'est ni plus efficace, ni plus active que la voie digestive.

La voie intramusculaire sera donc utilisée dans le cas d'affections digestives, ou comme complément du traitement par voie buccale ou même, quand il sera difficile d'utiliser la voie digestive, certains chiens se montrant

particulièrement rebelles à l'administration buccale de médicaments.

Doses. —

La vitamine K n'est pas utilisée couramment en médecine canine, aussi les doses ne sont-elles pas bien établies.

Nous avons utilisé le « Synkavit » Roche aux doses suivantes :

2 à 8cc en injections intramusculaires

3 à 9 comprimés par jour

suivant la taille de l'animal et suivant son état.

Chaque ampoule de 1cc contient 0 gr,01 de vitamine K.

Chaque comprimé est dosé à 0 gr, 01.

OBSERVATIONS

(Recueillies dans le Service de Clinique Médicale :
Pr. DARRASPEN.)

OBSERVATION N° 1

Chien, braque bleu d'Auvergne, 5 ans. —

Conduit le 21-2-47 à la Clinique médicale, l'animal présente depuis la veille de l'hématurie surtout importante à la fin des mictions.

L'appareil génito-urinaire est exploré par voie rectale à l'aide du doigt muni d'un doigt de gant : aucune hypertrophie de la prostate n'est constatée.

Une analyse d'urine révèle la présence de sang et de cellules épithéliales vésicales desquamées. Tous ces signes cliniques font poser le diagnostic de *cystite hémorragique.*

Le traitement est entrepris le 10 Mars.

Nous injectons par voie sous-cutanée :

Vitascorbol. 4cc

Sérum glucosé. 50cc

Le 11-3-47 :

Aucun changement n'est constaté. Nous ordonnons :

Sérum glucosé 100cc

Synkavit : 2 ampoules en intramusculaire.

Bleu de Méthylène en capsules. Doumer : une capsule matin et soir pendant 4 jours.

Le 12-3-47 :

Synkavit : 2 ampoules en intramusculaire.

Le 13-3-47 :

Outre l'hématurie, le chien présente du tenesme vésical. Nous injectons alors :

Synkavit : 2 ampoules.

Prosympal (sympathicolytique) : 2cc, 5.

Le 14-3-47 :

Synkavit. . . . . 3 ampoules.

Sérum glucosé. 50cc

Synkavit en comprimés : 1 le matin, 1 à midi, 1 le soir, à prendre demain et après-demain.

Le 17-3-47 :

Aucune amélioration.

Synkavit. . . . . 3cc I/M.

Vitascorbol. . . . . 6cc S/C.

Le 19-3-47 :

Nous essayons alors le synkavit à fortes doses.

Synkavit. . . . . 10cc I/M.

Synkavit per os . . . . . 8 comprimés à prendre dans le courant de la journée.

Le 20-3-47 :

Synkavit. . . . . 4cc I/M.

Le 22-3-47 :

Toujours aucune amélioration.

Synkavit. . . . . 5cc I/M.

Synkavit comprimés. . . . . 8 le 22.

8 le 23.

Le 23-3-47 :

L'animal présente à nouveau du ténesme vésical.

Synkavit. . . . . 4cc I/M.

Prosympal. . . . . 2cc.

Le 25-3-47 :

Synkavit. . . . . 4cc I/M.

Prosympal. . . . . 2cc.

Le 27-3-47 :

Le tenesme vésical a disparu. L'hématurie persiste.

Synkavit. . . . . 8cc I/M.

Synkavit per os : 4 comprimés par jour.

Le 28-3-47 :

Synkavit. . . . . 8cc I/M.

Synkavit per os : 4 comprimés.

Le 29-3-47 :

L'état de l'animal ne s'étant pas amélioré depuis le commencement du traitement, il est jugé inutile de continuer. L'animal est considéré comme incurable.

OBSERVATION N° 2.

Chienne cocker, 11 ans.

Présentée le 18-4 à la clinique médicale, l'animal rejette du sang en nature avec ses selles, depuis la veille. La température rectale est normale, l'appétit est conservé. La chienne présente de la polydypsie.

Nous ordonnons :

Le 18-4 :

Ganidan . . . . . 1 tube.

9 comprimés le 1er jour.

6 « 2e «

5 « 3e «

Synkavit. . . . . 8cc I/M.

Synkavit per os : 9 comprimés dans la journée.

Le 21-4 :

L'état de l'animal s'est amélioré considérablement. On ne remarque plus de sang dans les excréments.

L'animal devra revenir progressivement à son régime normal.

OBSERVATION N° 3.

Chien, petit bleu d'Auvergne, 6 mois.

Présenté le 18-4 à la clinique médicale, l'animal est atteint de gastro-entérite hémorragique.

Nous ordonnons le traitement suivant :

Ganidan. . . 9 comprimés le 1er jour.
6 « 2e «
5 « 3e «

Synkavit. . . 6cc I/M.

Le 21-4 :

La gastro entérite hémorragique a rétrocédé.

OBSERVATION N° 4.

Chien courant, 2 ans présentant de la dysentrie.

Le 18-4 :

Nous instituons le traitement suivant :

Ganidan. . . . . (9, 6, 5.)
Synkavit. . . . . 6cc I/M.

Nous demandons en outre au propriétaire d'administrer dans la journée du lendemain 8 comprimés de Synkavit.

Le 21-4 :

Tout est rentré dans l'ordre.

OBSERVATION N° 6.

Chien, 4 mois, atteint de la maladie du jeune âge sous la forme gastro-entérite hémorragique. L'animal est abattu, a la langue saburrale. La température rectale s'élève à 39° 9.

Nous administrons :

Soluseptazine. . . 100cc en sous-cutanée.
Sérum glucosé. . 50cc «
Synkavit. . . . . 4cc en intramusculaire.

et nous formulons :

Citrate de soude . . . . . 6 gr.
Sirop simple . . . . . 60 gr.
Eau de tilleul. . . . . 80 gr.

1 cuillère à café toutes les 2 heures.

2 jours après, la dysenterie a fait place à une diarrhée jaunâtre et fétide.

OBSERVATION N° 7.

Chien courant, 2 mois, présentant un kyste dermoïde à l'angle externe de l'œil gauche. L'opération est portée au 2 Juin.

Pour prévenir une hémorragie possible nous injectons trois jours avant l'opération :

5cc de Synkavit en intramusculaire.

L'opération est réalisée. Une hémorragie minime est constatée.

OBSERVATION N° 8.

Chien cocker, 9 ans, fréquentant la clinique médicale depuis longtemps comme étant atteint d'hépato-néphrite.

Le 9 Juin, l'animal nous est présenté. Depuis quelques jours, il ne boit que du lait, refusant toute autre nourriture. Il n'urine qu'une ou deux fois par jour mais en grande quantité. Ce matin, il a présenté de l'hématurie.

L'analyse de l'urine révèle la présence de sang, d'albumine et de pigments biliaires.

Le 11-6 :

Etat stationnaire. Température rectale 39° 6.

Nous injectons :

Sérum glucosé. 60cc

Synkavit. 4cc

Per os

Synkavit. . . 10 comprimés dans la journée.

Bleu de Méthylène en capsules. Doumer : une capsule matin et soir.

Tisanes à la disposition de l'animal.

Le 12-6 :

Le sang a disparu de l'urine. L'appétit est meilleur. L'animal présente une légère diarrhée.

Nous ordonnons à nouveau :

Synkavit. . . . 7 comprimés dans la journée.

Bleu de Méthylène. 2 capsules.

Sérum glucosé. . 60cc

Le 16-6 :

Les urines restent rares mais ne sont plus hématuriques.

L'analyse de l'urine permet de mettre en évidence que des pigments biliaires.

OBSERVATION N° 9.

Chien, berger allemand, 5 *ans,* présenté le 21-6.

Son urine est hématurique depuis la veille.

Le palper rectal est douloureux et permet de mettre en évidence une prostate hypertrophiée.

Le traitement suivant est institué :

Sérum glucosé. 60cc.

Synkavit. . . 5 comprimés dans la journée.

5 dans la journée de demain.

Bleu de Méthylène en capsules, Doumer : 1 capsule matin et soir.

Le 23-6 :

Il semble que l'hématurie ait régressé, la couleur de l'urine étant modifiée par le bleu de méthylène.

Nous ordonnons à nouveau :

Synkavit. .	5	comprimés	dans la journée.
	5	«	demain.
	5	«	après-demain.

Le 26-6 :

La couleur de l'urine est normale.

CONCLUSION.

La vitamine K ne peut agir dans toutes les hémorragies au même titre que les agents antihémorragiques habituels tels que le Chlorure de Calcium.

— L'emploi de la vitamine K sera justifié dans les cas d'hypoprothrombinémie et c'est seulement dans ces cas là que l'on pourra voir disparaître la diathèse hémorragique.

— Il ne faut donc pas attendre un résultat constant de la part de la vitamine K employée sans avoir recherché le test d'hypoprothrombinémie qui, comme nous l'avons vu, ne peut pas être utilisé pratiquement en médecine vétérinaire.

Les quelques observations qu'il nous a été permis de recueillir durant notre séjour à l'école semblent nous encourager dans l'emploi de la vitamine K pour combattre les diathèses hémorragiques susceptibles de relever d'une hypoprothrombinémie.

La Vitamine C

HISTORIQUE.

Depuis longtemps, on avait remarqué qu'une alimentation exclusive en conserves aboutissait à l'apparition de tuméfaction des gencives et des articulations, de troubles circulatoires, d'anémie et même parfois de mort, ces symptômes étant ceux du scorbut.

— En 1711, KRAMER reconnut les propriétés antiscorbutiques du jus de citron et des végétaux verts.

— En 1907, HOLST et FROHLICH reproduisaient, chez le cobaye, le scorbut expérimental. Il est réalisé en un mois environ et se manifeste par l'apparition de nodosités chondrostérnales, de tuméfaction douloureuse des épiphyses, le déchaussement des dents et l'hémorragie des gencives. La période de carence affirmée est celle des hémorragies diverses : musculaires, osseuses, gingivales et de l'anémie.

Le principe antiscorbutique dont l'existence avait été reconnue chez de nombreux végétaux, prit le nom de *vitamine C.*

Mais, ce principe n'était pas isolé. Il fallut attendre 1928, pour voir SZENT GYORGYI isoler de la corticosurrénale un composé réducteur cristallisé hydrosoluble, appelé d'abord acide hexuronique.

— En 1932, d'acide hexuronique, il prit le nom

d'acide ascorbique bien que ne possédant pas de fonction acide. On réussit à l'isoler de certains végétaux.

Sa constitution est bien connue depuis les travaux de HAWARTH, HIRST, et l'on sait la synthétiser à partir des sucres (HAWARTH et REICHSTEIN).

— C'est un glucide de formule brute : C6H8O6 qui présente dans l'organisme des espèces non carençables, un taux fixe pour chaque organe (GIRARD).

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES.

— Du fait de ses propriétés d'oxydation réversible en acide déhydroascorbique, la vitamine C paraît surtout comme transporteur d'hydrogène et par conséquent, catalyseur des réactions endocellulaires.

On pense qu'elle intervient spécialement dans le métabolisme des glucides. Elle diminue le taux du Sucre sanguin.

— La vitamine C joue un rôle dans la lutte contre les infections dans le métabolisme du fer et du calcium et dans la nutrition générale.

Son rôle serait surtout important au niveau du corps jaune, de l'hypophyse et de la corticosurrénale qui sont les organes les plus riches en acide ascorbique.

— Elle exerce une action vagotonique. Elle désensibilise l'organisme à l'égard du choc anaphylactique.

— Outre ces principales fonctions, l'acide ascorbique, si l'on se réfère aux accidents caractéristiques du scorbut, intervient dans *l'état d'intégrité des vaisseaux* : les premières lésions anatomopathologiques visibles, portent sur l'endothélium des capillaires (FINDLAY).

Il accélère la coagulabilité du sang (COTTI et LARIZZA) et doit être considéré à ce titre comme un des plus utiles hémostatiques.

— Le mode d'action de la vitamine C n'est pas parfaitement élucidé : la vitamine C agit surtout sur le temps de coagulation qu'elle abaisse ; elle est sans action sur le taux des plaquettes.

— Il convient toutefois de rappeler que SZENT GYORGYI signale que la vitamine C n'est pas seule qui soit spécifique de l'hémorragie scorbutique ; il faut faire place, dans la génèse du scorbut, à une substance agissant spécialement sur la résistance et la perméabilité vasculaire, appelée pour cette raison : vitamine P.

BESOINS EN VITAMINES C et FRAGILITÉ.

Si le cobaye se prête très bien au scorbut expérimental, il n'en est pas de même de tous les animaux : Certaines espèces semblent capables d'effectuer la synthèse de la vitamine C et sont par le fait, moins carençables ; telles sont : le chien, le chat, le rat, le pigeon, les bovidés, alors que l'homme, le singe, le porc et le cobaye sont très sensibles et demandent quotidiennement de très grosses quantités d'acide ascorbique.

Cependant, le chien n'est pas à l'abri du scorbut. Certaines observations très précises, dont une en 1935 de COLLET, démontrent nettement son existence : le scorbut du chien se traduit, non par de la stomatite ulcéreuse, mais par de l'anémie et des manifestations articulaires, tuméfaction et douleur intense au niveau des épiphyses. Il rétrocède rapidement par l'administration de jus de citron et d'orange.

Ces accidents semblent pouvoir s'expliquer par un trouble du métabolisme, empêchant la synthèse de s'effectuer.

FRAGILITÉ.

Etant donné l'extrême fragilité de la vitamine C, sa conservation dans les produits naturels constitue un problème important et compliqué. Le danger le plus grave auquel la vitamine se trouve exposée est l'oxydation par l'air atmosphérique : de nouveaux groupes acides se formant, et l'oxydation irréversible aboutissant à une perte totale de l'activité antiscorbutique.

USAGES THÉRAPEUTIQUES.

Nous n'envisagerons pas l'emploi de la vitamine C dans le traitement des avitaminoses C totales ou frustes, ou comme désensibilisant vis à vis du choc anaphylactique, mais dans le seul cas qui nous intéresse ici, c'est-à-dire dans les divers syndromes hémorragiques.

L'acide ascorbique est utilisé en médecine humaine dans les états hémorragiques les plus divers : fragilité capillaire, hémophilie, hémorragies du tractus digestif, métrorragies, purpura infectieux, hémoptysie, etc...

Pendant notre séjour à la clinique médicale de l'école nationale vétérinaire de Toulouse, il nous a été permis d'utiliser la vitamine C dans quelques cas d'hémorragies, chez le chien. Nous avons recueilli quelques observations que nous exposerons plus loin.

VOIE D'ADMINISTRATION et DOSES.

Dans les différents états hémorragipares, l'administration par voie buccale de vitamine C n'a pas ou peu d'efficacité.

On doit donc utiliser la *voie parentérale* et de préférence la voie intraveineuse, cette dernière étant plus efficace et plus rapide.

DOSES.

L'acide ascorbique n'étant pas toxique, on peut l'employer à fortes doses, sans inconvénients.

Toutefois, certaines manifestations vagotoniques ont été signalées en mécine humaine, à la suite d'administration de très fortes doses. Ces incidents sont sans gravité et disparaissent avec la diminution des doses.

Pour attendre un résultat de l'administration de vitamine C, il faut employer des *doses élevées.* On signale, en médecine humaine, des doses de 50 centigrammes par injection, à renouveler au cours de la journée. (1cc contient 0 gr. 10 d'acide ascorbique ; les ampoules sont de 2cc).

Dans nos observations, nous avons utilisé la vitamine C aux doses de 0 gr. 20 à 1 gr. 40 suivant le poids de l'animal, le degré de l'hémorragie, le moment de l'intervention.

ÉLIMINATION DE LA VITAMINE C.

Normalement, l'acide ascorbique est partiellement éliminé par les urines, le reste étant détruit dans l'organisme. Cette élimination varie avec les besoins, mais elle est également fonction de la concentration de l'acide ascorbique dans le sang ; l'injection sous-cutanée et surtout l'injection intraveineuse de C détermine une augmentation rapide et considérable de cette élimination. Il y aura donc intérêt à ne pas trop espacer les injections de vitamine C.

OBSERVATIONS

(Recueillies dans le Service de Clinique Médicale.
Pr. DARRASPEN.)

OBSERVATION N° 1.

Chien fox à poil dur, 4 mois, présentant depuis 3 semaines de l'entérite. Depuis deux jours, l'animal est atteint de dysenterie. Sa température rectale est de 39° 2. Sa langue est saburrale ; il ne mange pas.

L'intestin, à la palpation, se révèle douloureux.

Nous instituons le traitement suivant :

Vitascorbol : 6cc en sous-cutanée.

Per os nous formulons le sirop :

Kaolin Teinture d'opium	}	ââ. . . 2 gr.
Sirop de Ratanhia Sirop simple	}	ââ. . . 50 gr.

1 cuillerée à café toutes les 2 heures.

Deux jours après, le sang a disparu des excréments, la diarrhée a régressé mais n'est pas disparue complètement, aussi, le propriétaire continuera-t-il à administrer le sirop.

L'animal revu 8 jours après est en parfait état de santé.

OBSERVATION N° 2.

Chien courant, 5 ans, présentant quelques taches purpuriques au niveau du fourreau et de l'abdomen. Il ne présente pas de tâches gingivales. Il

a en outre un peu de diarrhée. La température rectale est normale, l'appétit est bon.

L'analyse des urines révèle la présence de pigments biliaires.

Nous injectons au chien 2 ampoules, soit 4cc de Laroscorbine en sous-cutanée. La guérison est complète après trois jours de traitement.

OBSERVATION N° 3

Chienne courante, 3 mois, présentant une forte entérite hémorragique depuis quelques jours. Température rectale 39° 4.

Nous injectons :

4 ampoules d'Hordenol.

7 ampoules de Vitascorbol en S/C.

Deux jours après, l'animal est représenté à la clinique médicale, son état ne s'est pas amélioré et il présente en outre de l'angine : la moindre pression de la gorge déclanche une toux petite, douloureuse.

Outre le traitement de l'angine nous ordonnons :

Ganidan : 9 comprimés le 1er jour.

6 « 2e «

5 « 3e «

Vitascorbol : 4 ampoules en s/c.

Trois jours après, la dysenterie a disparu, l'angine est en voie d'amélioration.

OBSERVATION N° 4.

Chien boxer, 4 ans, présentant des tâches purpuriques confluentes au niveau de la région abdominale. On note en outre du sang en nature mélangé aux excréments, une hyperthermie marquée :

40° 1, des phénomènes nerveux, hallucinatoires, de l'anurie.

Le régime de l'animal est nettement carencé : pas de viande.

L'analyse des urines permet de mettre en évidence la présence de pigments biliaires.

Nous traitons l'animal de la façon suivante :

Laroscorbine. . . . . 4cc «
Sérum glucosé. . . . . 50cc en injection s/c.
Huile Etherocamphrée. . . 5cc «

Le chien mourut dans la nuit. L'autopsie nous montra un rein atteint de néphrite aigüe dégénérative, un foie atteint d'hépatite insulaire nécrosante et de l'entérite hémorragique.

OBSERVATION N° 5.

Chienne bâtarde, taille moyenne, 3 mois et demi présentant de l'entérite hémorragique. Température rectale normale ; anorexie.

Nous lui injectons sous la peau :

Sérum glucosé. . . . 40cc

Per os, toutes les deux heures, une cuillerée à café du sirop :

Teinture d'opium. . . . 6 gr.
Chlorure de calcium. . . 6 gr.
Sirop de Ratanhia. . . 120 gr.
Eau de Menthe . . . . 80 gr.

Le lendemain, aucune amélioration. Nous injectons alors en sous-cutanée :

Hordénol. . . . . 4 ampoules.
Vitascorbol. 14cc

2 jours après, l'animal présente une nette amélioration : Il n'y a plus du tout de sang dans les fécès mais l'entérite persiste.

Nous formulons alors du :

Ganidan. . 9 comprimés le 1er jour.
6 « 2e «
5 « 3e «

En injection sous-cutanée :

Vitascorbol. . . . 8cc

Quatre jours après, l'animal ne présente plus aucun trouble.

OBSERVATION N° 6.

Chienne berger allemand, 14 mois, fait du sang en nature après les selles.

L'exploration rectale ne révèle rien d'anormal. Température rectale 39° 1.

Nous injectons :

Vitascorbol. . . . 6cc en intraveineuse.

Per os :

9 comprimés de Synkavit.

Le lendemain, nous constatons une légère amélioration.

Nous injectons à nouveau :

Vitascorbol. . . . . 6cc s/c.

et nous faisons prendre au cours de la journée :

5 comprimés de Synkavit.

Nous en donnons 4 à faire prendre le lendemain.

L'hémorragie a disparu au cours de la dernière journée de traitement.

OBSERVATION N° 7.

Chienne commune, 4 mois, atteinte de gastro-entérite hémorragique. Température rectale 39° 5, langue saburrale.

Nous instituons le traitement suivant :

Teinture d'opium. . . . . 6 gr.
Chlorure de calcium. . . . 6 gr.
Eau de morphine. . . . . 120 gr.
Sirop de Ratanhia. . . . . 40 gr.

1 cuillerée à café toutes les 2 heures.

Ergepatine.

1 cuillerée à café matin, midi et soir avant les repas, délayé dans un peu d'eau.

Vitascorbol : 1 ampoule en intraveineuse.
3 « en intramusculaire.

4 jours après l'entérite hémorragique est enrayée et l'animal a repris de l'appétit.

OBSERVATION N° 8.

Chienne berger, 4 ans, présentant des tâches purpuriques au niveau de l'abdomen. L'appétit est conservé. La température est normale. Le régime alimentaire est carencé. Dans les urines, on trouve des pigments biliaires.

Les injections de :

Sérum glucosé. . . . 50cc.
Vitascorbol. . . . . 3 ampoules.

pendant 3 jours, amènent la guérison.

La Vitamine P

Les observations d'ARMENTANS, BENTSATH, BENS, RUSZNYAK et SZENT GYORGYI paraissent démontrer qu'à côté de l'acide ascorbique, il faut faire place, dans la genèse du scorbut, à une substance, agissant spécialement sur la résistance et la perméabilité capillaire, à laquelle ils donnent le nom de citrine ou de vitamine P (Vitamine de Perméabilité capillaire).

Tandis que le jus de citron ou de paprika semble exercer un effet très favorable dans le traitement de certaines affections hémorragiques, l'acide ascorbique est beaucoup moins actif.

Elle appartient au groupe des flavones et agirait comme un agent protecteur de l'adrénaline contre l'autoxydation in vivo comme in vitro, ce qui renforcerait incontestablement son activité.

Elle s'opposerait d'autre part à la transsudation d'albumine en dehors des vaisseaux.

En réalité, le domaine de la vitamine P est encore très mal connu à l'heure actuelle. Il reste cependant bien établi qu'elle serait chargée de régler la perméabilité des capillaires et qu'elle n'agirait qu'en présence d'acide ascorbique.

Conclusions

De cette brève étude, il ressort que :

1° — Il y a lieu de mettre à profit les propriétés de la vitamine K dans tous les états hémorragiques chez les sujets dont le tube digestif et le foie en particulier ne se trouvent pas en bon état de fonctionnement.

2° — La vitamine C par contre pourra être utilisée dans tous les syndromes hémorragiques quels qu'ils soient, pourvu qu'elle soit utilisée par voie parentérale et à fortes doses.

3° — Dans un processus hémorragique où il y a des raisons de soupçonner un trouble fonctionnel hépatique, on a intérêt à associer ces deux vitamines : C en injections et K per os.

Vu :
Le Professeur de l'Ecole
Vétérinaire, rapporteur,
E. DARRASPEN.

Vu :
Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire.
PONS.

Vu :
Le Président de la Thèse,
CAUJOLLE.

Vu :
Le Doyen,
CALVET.

N° 248

Vu et Permis d'imprimer :
Toulouse, le 25 Février 1948.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE.

R. Cachera. — Les Syndromes hémorragiques par trouble de la coagulation. Essai de classification. Paris médical 1941, pages 297-309.

Frédéricq Pierre. — 1946. Données récentes sur la coagulation du sang. Actualités biochimiques de Marcel Florkin. — Paris, Masson Cie.

Javillier. — Les besoins vitaminiques de l'homme. Paris médical 30 avril 1941.

Roger et Binet. — Traité de physiologie normale et pathologique. Tome 12. — Tome 7. Masson 1927.

J. Lasserre et A. Bardier. — A propos d'un cas de maladie de Warlohf. Toulouse médical 1945.

Lucien Léger. — Un nouvel agent hémostatique : la thrombine. Presse médicale 1945. N° 46, page 621.

Raoul Lecoq, Paul Marchand, Henriette Mazoni. — Avitaminose K et chronaximétrie. Comptes-rendus de Biologie, Paris. N° 19. — 20 octobre 1946. p.743-44.

Noel Fiessinger. — Les déficiences vitaminiques et hormonales. Masson 1942.

Monceaux. — Vitamines et hormones. Cartier 1946.

Bretenet. — La vitamine K en médecine vétérinaire. Thèse Toulouse 1945.

Rollinger. — Contribution à l'étude du purpura hémorragique chez le chien ; son traitement par la vitamine C. Thèse Toulouse 1944.

Vercelloti. — La vitamine C. Thèse Toulouse 1945.

R. Letulle et G. Mathé. — Dosage pratique de la prothrombine par la microméthode de J. P. Soulier. Ses applications. 630. Presse médicale. 27 septembre 1947.

TABLE DES MATIÈRES

pages

INTRODUCTION.

LES HÉMORRAGIES. . . . 9

I. — Les troubles de la coagulation du sang.

Mécanisme 9

A. Précipitation de la fibrine. 10

B. La rétraction du caillot. 12

II. Fragilité des capillaires. 12

LA VITAMINE K.

Historique. 14

Etat naturel et synthèse 15

Hypoprothrombinémie et vitamine K. 15

Avitaminose K et maladies à prothrombine basse. 18

Test de l'avitaminose K. 19

Mode d'administration et doses. 20

Observations. 23

Conclusion. 29

LA VITAMINE C.

Historique. 30

Propriétés physiologiques. 31

Besoins en vitamine C et fragilité. 32

Usages thérapeutiques. 33

Voie d'administration et doses. 33

Elimination de la vitamine C. 34

Observations 35

LA VITAMINE P 40

CONCLUSIONS. 41

BIBLIOGRAPHIE. 43